



MINISTÈRE DE AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: C 07 D

Mis en lecture le: -1 -10- 1976

Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 11 juin 1976 à 15 h.50**au Service de la Propriété industrielle;***ARRÊTE :**

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENTINO S.p.A.,

Corso Verona, 165, Rovereto (Italie),

repr. par l'Office Kirkpatrick-C.T.Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouveaux composés de rifamycine et leurs applications en thérapeutique,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Italie le 13 juin 1975, n° 5174/A/75.



Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 30 juin 1976

Pour expédition certifiée conforme,

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENTINO S.p.A.

p o u r

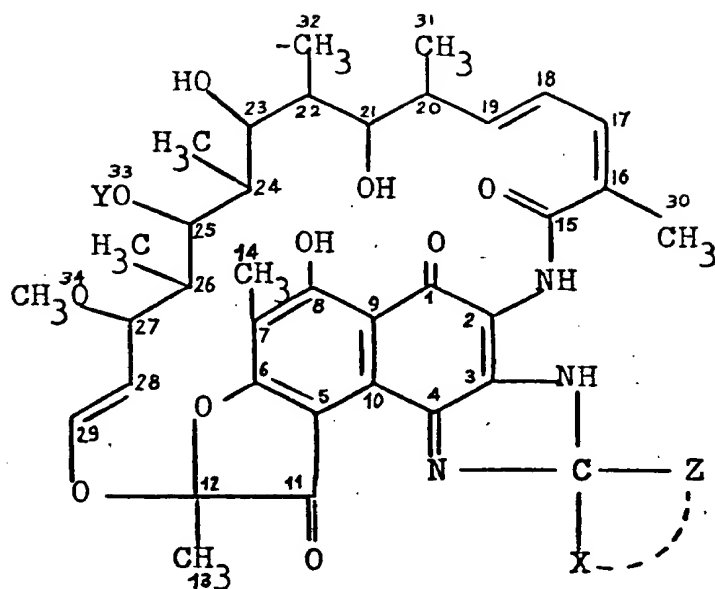
Nouveaux composés de rifamycine et leurs applications  
en thérapeutique.

- - - -

Demande de brevet italien n° 5174/A/75 du 13 juin 1975 en sa faveur.

-----

La présente invention concerne de nouveaux composés de rifamycine ayant une activité antibiotique très élevée. Ces composés sont choisis dans le groupe constitué par les composés caractérisés par la formule suivante :



(I)

dans laquelle :

X est un alcoyle ayant moins de 5 atomes de C,

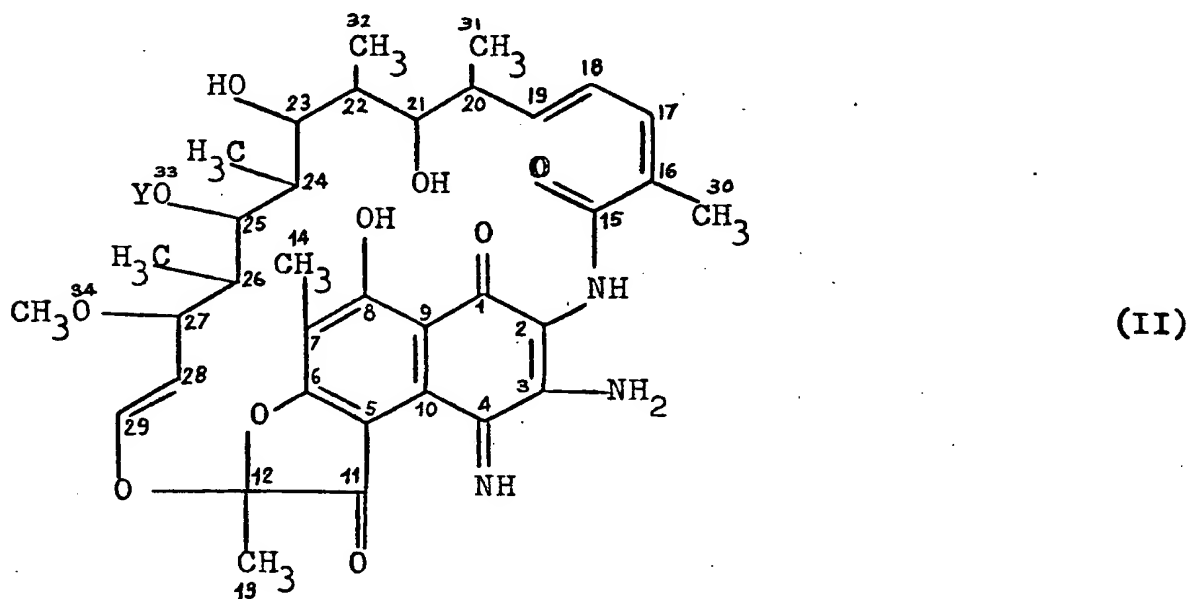
Y est  $-H$  ou  $-COCH_3$

Z est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alcoyle ayant moins de 5 atomes de C, alkoxyalcoyle ayant moins de 6 atomes de C, hydroxyalcoyle ayant moins de 4 atomes de C, carboxyalcoyle ayant moins de 5 atomes de C; carbalcoxyalcoyle ayant moins de 6 atomes de C, halogénoalcoyle ayant moins de 4 atomes de C, N,N-dialcoylaminoalcoyle, arylalcoyle ayant moins de 10 atomes de C, cycloalcoyle,

X et Z ensemble avec l'atome de C, auquel il sont unis, constituant un cycle choisi dans le groupe constitué par les cycles ayant moins de 7 atomes de C, les cycles ayant moins de 7 atomes de C et substitués par au moins un radical choisi dans le groupe constitué par les radicaux alcoyle ayant moins de 4 atomes de C, les halogènes et le carbalcoxy, les hétérocycles ayant moins de 7 membres contenant un atome de N, les hétérocycles ayant moins de 7 membres contenant un atome de N et substitués par un radical choisi dans le groupe constitué par les radicaux alcoyles ayant

moins de 4 atomes de C, arylalcoyle ayant moins de 9 atomes de C, carbalcoxy et acyle ayant moins de 5 atomes de C et leurs 16, 17, 18, 19- tétrahydrodérivés et 16,17,18,19,28,29-hexahydrodérivés. Les composés de rifamycine formant l'objet de la présente invention ont une activité antibactérienne élevée, particulièrement à l'égard du *Mycobacterium Tuberculosis* : ce sont des poudres de couleur allant du rose au violet, solubles dans la plupart des solvants organiques et par la plupart insolubles dans l'eau.

Lesdits composés de rifamycine sont obtenus par un procédé selon lequel un composé de rifamycine de formule



dans laquelle Y est - H ou -COCH<sub>3</sub>,  
ses 16,17,18,19-tétrahydrodérivés et 16,17,18,19,28,29-hexahydrodérivés est mis à réagir avec une cétone de formule :



dans laquelle X et Z ont les définitions précédentes, et X et Z ensemble avec C forment un cycle choisi dans le groupe constitué par les cycles ayant moins de 7 atomes de C, les cycles

ayant moins de 7 atomes C et substitués par au moins un radical choisi dans le groupe constitué par les radicaux alcoyle ayant moins de 4 atomes de C, les halogènes et les carbalcoxy, les hétérocycles ayant au moins 7 membres contenant un atome de N, les hétérocycles ayant moins de 7 membres contenant un atome de N et substitués par un radical choisi dans le groupe constitué par les radicaux alcoyle ayant moins de 4 atomes de C, arylalcoyle ayant moins de 9 atomes de C, carbalcoxy et acyle ayant moins de 5 atomes de C.

Le composé de formule (II) et les moyens pour son obtention sont décrits dans une demande de brevet parallèle de la même demanderesse.

On a trouvé que la réaction de la cétone de formule III avec le composé de la formule II a lieu facilement et avec des meilleurs rendements en effectuant la réaction elle-même en présence d'acide acétique et d'un réducteur du groupe constitué par Zn et Fe.

Pour rendre plus claire la compréhension de la présente invention on en décrira ci-après quelques exemples donnés simplement à titre d'exemples non limitatifs.

#### EXEMPLE 1.-

10 g de 3-amino-4-désoso-4-imino-rifamycine S sont dissous dans 20 ml de cyclohexanone. On ajoute 1 g de zinc, 20 ml d'acide acétique et on agite à température ambiante pendant 60 min. On filtre le zinc n'ayant pas réagi, on ajoute à la solution de réaction 100 ml de dichlorométhane, on lave avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore à sec. On dissout encore le résidu par 30 ml le dichlorométhane et on ajoute 200 ml d'éther de pétrole, on filtre le précipité obtenu et on concentre jusqu'à 50 ml. Il cristallise 4,8 g d'un produit de formule (I) dans laquelle Y représente  $-\text{COCH}_3$  et K et Z ensemble avec l'atome

de C, auquel ils sont réunis forment un radical cyclohexylidène. Les caractéristiques chimiques physiques du produit sont les suivantes :

- le spectre électronique d'absorption dans le méthanol présente des maxima à 495, 315 et 275 nm;
- le spectre I.R. dans l'huile de vaseline présente des bandes d'absorption dans la région autour de 3250, et ensuite à 1725, 1665, 1600, 1560, 1515, 1295, 1250, 1175-1155, 1060, 970, 920, 890, 765, et 725  $\text{cm}^{-1}$ .
- le spectre de résonance magnétique nucléaire dans le deutéro-chloroforme, en employant du tétraméthylsilane comme référence intérieure, montre les pics les plus significatifs à  $\delta$ : 0,60 (d); 0,83 (d); 1,05 (d); 3,10 (s) : 4,81 (dd); 5,15 (dd), 8,23 (s) 9,20 (a) et 14,75 (a) p.p.m.

Une caractéristique est également la disparition des derniers trois pics mentionnés en présence d'eau deutérée.

#### EXEMPLE 2.-

10 g de 3-amino-4-désoxo-4-imino-Rifamycine S sont dissous dans 25 ml de méthyl-isobutyl-cétone. On ajoute 1 g de zinc, 30 ml d'acide acétique et on réchauffe à 40°C pendant 30 min. On filtre le zinc en excès, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on lave avec de l'eau. Après avoir séché sur sulfate de sodium, on concentre à 20 ml, on ajoute 100 ml de cyclohexane et 50 ml d'éther de pétrole. On filtre et on évapore à sec la solution filtrée.

Rendement : 4,4 g d'un produit de formule (I) dans laquelle Y représente  $-\text{COCH}_3$ , X la méthyle, Z l'isobutyle et ayant les caractéristiques chimique-physiques suivantes :

- le spectre électronique d'absorption dans le méthanol présente des maxima à 500, 310 et 275 nm.

- le spectre I.R. dans l'huile de vaseline présente les pics les plus significatifs à : 3400 (sp); 3250; 1725; 1620; 1600; 1560; 1510; 1415; 1290; 1250; 1155; 1060; 970; 945; 915; 890; 810 et 720  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 3.-

8 g de 3-amino-4-désoso-4-imino-rifamycine S sont mélangés avec 2,5 g de fer et dissous dans 15 ml d'acétone et 15 ml d'acide acétique. Après avoir agité à 35°C pendant 15 min. on filtre le fer en excès et on verse dans 600 ml d'eau. On filtre, on lave avec de l'eau, on extrait la phase aqueuse avec du toluène après avoir porté à pH 7 avec du phosphate bisodique. Le toluène est concentré jusqu'à 20 ml et ensuite dilué avec 80 ml de cyclohexane. Après le filtrage on évapore le mélange des deux solvants et on obtient 3,5 g d'un produit de formule (I), dans laquelle Y représente  $-\text{COCH}_3$ , Z et X le méthyle et présentant les caractéristiques chimique-physiques suivantes :

- le spectre d'absorption électronique dans le méthanol présente des maxima à 490, 350 (sp), 315 et 270 nm;
- le spectre I.R. dans l'huile de vaseline montre les pics les plus significatifs à 3400 (sp); 3250; 1730; 1675; 1650 (sp); 1605; 1565; 1515; 1420; 1300; 1250; 1170; 1085; 1065; 975; 950; 930; 895; 815 et 690  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 4.-

8 g de 3-amino-4-désoso-4-imino-rifamycine S sont dissous dans 25 ml de dioxane; on ajoute 6 g de 1-méthyle-4-pipéridone dissous dans 5 ml de dioxane et on réchauffe à 70°C pendant 10 min. On verse dans 400 ml d'eau contenant 20 de chlorure de sodium, on filtre le précipité, on extrait le filtrat avec du chloroforme, on sèche sur sulfate de sodium la phase organique et on évapore le solvant. Le résidu obtenu est dissout dans le benzène et la solution est extraite avec une solution aqueuse de phosphate biso-

dique. On lave le benzène avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore à sec. On obtient 2,2 g d'un produit de formule (I) où Y est  $-\text{COCH}_3$  et X et Z ensemble, avec l'atome de C, auquel ils sont unis, forment un radical 4-(1-méthyle)-pipéridinylidène. Les caractéristiques chimique-physiques du produit sont les suivantes :

- le spectre d'absorption électronique dans le méthanol présente des maxima à 485, 350 (sp); 310 et 270 nm.
- le spectre I.R. dans l'huile de vaseline présente les pics les plus significatifs à 3400 (sp); 3250; 1730; 1670; 1650 (sp); 1605; 1565; 1515; 1420; 1300; 1255; 1180; 1160; 1065; 1015; 975; 950 (sp); 920; 895; 815; 770 et 695  $\text{cm}^{-1}$ .
- le spectre de résonance magnétique nucléaire dans le deutiochloroforme en employant du tétraméthylsilane comme référence intérieure montre les pics les plus significatifs : à  $\delta$  :  
-0,16 (d); 0,60 (d); 0,86 (d); 1,04 (d); 1,77 (s); 2,02 (s); 2,06 (s); 2,32 (s); 2,49 (s); 3,10 (s); 4,82 (d); 5,14 (dd); 5,70-6,60 (m); 7,0-7,4 (m); 8,27 (s); 8,97 (s) et 14,67 (s) p.p.m.

Egalement caractéristique est la disparition des derniers trois pics précités en présence d'eau deutérée.

#### EXEMPLE 5.-

8 g de 3-amino-4-désoxo-4-imino rifamycine S sont mis à réagir avec 1 g de zinc, 15 ml de tétrahydrofuranne, 8,5 ml de 1-carbéthoxy-4-pipéridone et 25 ml d'acide acétique à 50°C pendant 10 min. Le mélange de réaction est filtré et dilué avec 200 ml de xylène, lavé avec une solution tampon au phosphate à pH 7,5, et ensuite avec de l'eau et enfin séché avec du sodium sulfate. On évapore ensuite le xylène jusqu'à obtenir 100 ml de solution, on dilue avec 150 ml d'éther de pétrole, on filtre et on évapore à sec. Le résidu obtenu est repris avec de l'éther de pétrole, filtré et séché. On obtient 5 g d'un produit de formule



(I) où Y est  $-\text{COCH}_3$  et X et Z, ensemble avec l'atome de C auquel ils sont unis forment un radical 4-(1-carbéthoxy)-pipéridinylidène.

Le spectre d'absorption électronique dans le méthanol présente des maxima à 500, 360 (sp), 312 et 275 nm.

EXEMPLE 6.-

8 g de 3-amino-4-désoxo-4-imino-rifamycine S sont mis à réagir avec 1 g de zinc, 10 ml de tétrahydrofuranne, 12 ml de chloroacétone et 25 ml d'acide acétique. Après 5 min. à 60°C, la réaction est achevée et après avoir filtré le zinc en excès n'ayant pas réagit, on verse dans 800 ml de solution tamponnée à pH 7,5 et contenant 5 g d'acide ascorbique. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'eau et séché à 40°C sous vide. On extrait enfin en continu avec de l'éther de pétrole et par évaporation du solvant on obtient 3,6 g d'un produit de formule (I) dans laquelle Y représente  $-\text{COCH}_3$ , X le méthyle et Z le chlorométhyle.

Le spectre d'absorption électronique dans le méthanol présente des maxima à 495, 270; 238 et 210 nm.

EXEMPLE 7.-

8 g de 3-amino-4-désoxo-4-imino-rifamycine S sont mis à réagir avec 1 g de zinc, 15 ml de tétrafuranne, 8 ml de 1-benzyl-4-pipéridone et 30 ml d'acide acétique. Après 15 min. d'agitation à 60°C, on filtre le zinc n'ayant pas réagi, on ajoute 1 g d'acide ascorbique, on dilue avec 300 ml de xylène, et on lave avec une solution tampon au phosphate à pH 7,5 et ensuite avec de l'eau. Après avoir séché la solution avec du sulfate de sodium, on évapore le solvant à sec, puis on extrait le résidu en continu avec de l'éther de pétrole. Par évaporation du solvant on obtient 2,5 g de produit de formule (I) où Y est  $-\text{COCH}_3$  et X et Z ensemble avec l'atome de C, avec lequel ils sont unis, forment un radical 4-(1-benzyl)-pipéridinylidène.

Le spectre d'absorption électronique dans le méthanol montre des pics maxima à 500, 315, et 275 nm.

EXEMPLE 8.-

8 g de 3-amino-4-désoxo-4-imino-16,17,18,19-tétrahydro-rifamycine S sont mis à réagir avec 1 g de zinc, 15 ml de tétrahydrofuranne, 6 ml de diéthylaminoacétone et 30 ml d'acide acétique. Après 15 min. d'agitation à température ambiante, on filtre le zinc en excès, on ajoute 1 g d'acide ascorbique et on introduit la solution goutte à goutte dans 700 ml d'eau. Le précipité obtenu est filtré et dissout encore une fois dans un volume minime d'alcool méthylique. La solution méthanolique est diluée avec 250 ml d'éther éthylique et successivement extrait avec une solution tampon phosphate à 7,5 pH. La phase aqueuse est acidifiée à pH 3 puis extraite avec du chloroforme. La phase chloroformique est lavée avec de l'eau, séchée avec du sodium sulfate et évaporée ensuite à sec. On obtient ainsi 0,8 g du 16,17,18,19 tétrahydro-dérivé d'un produit de formule (I) où Y est  $-\text{COCH}_3$ , X est du méthyle et Z du diéthylaminométhyle.

Le spectre d'absorption électronique dans le méthanol présente les pics maxima à 455 et 320 nm.

EXEMPLE 9.-

8 g de 3-amino-4-désoxo-4-imino-16,17,18,19,28,29-hexahydro-25-désacéthyle-rifamycine S sont mis à réagir avec 1 g de zinc, 15 ml de tétrahydrofuranne, 4,5 g de 1-acétyl-4-pipéridone et 25 ml d'acide acétique. Après 30 min. d'agitation à température ambiante on filtre le zinc n'ayant pas réagi, on ajoute 1 g d'acide ascorbique et on dilue avec 300 ml d'éther éthylique. La solution éthérée est lavée à plusieurs reprises avec de l'eau et enfin séchée avec du sulfate de sodium. On dilue ensuite avec 50 ml d'éther de pétrole et on filtre et évapore à sec. On obtient 1,7 g du 16,17,18,19,28,29 hexa-hydrodérivé d'un produit de formule

(I) où Y est -H et X et Z ensemble avec l'atome de C, auquel ils sont unis, forment un radical 4-(1-acétyle)-pipéridinylidène.

Le spectre d'absorption électronique dans le méthanol présente les pics maxima à 495, 315, et 275 nm.

EXEMPLE 10.-

8 g de 3-amino-4-désoxo-4-imino-rifamycine S sont mis à réagir avec 1 g de zinc, 15 ml de tétrahydrofuranne, 2,5 g de méthylcyclopropylcétone et 25 ml d'acide acétique. Après 30 min à 50°C on filtre le zinc n'ayant pas réagi, on dilue la solution avec 100 ml de benzène et 300 ml d'éther éthylique et successivement on lave avec une solution de tampon au phosphate à pH 7,5 et ensuite avec de l'eau. La phase organique est évaporée, le résidu est repris avec 30 ml d'alcool méthylique et après l'addition de 5 ml d'eau contenant 1 g d'ascorbate de sodium, la solution est introduite goutte à goutte dans 300 ml d'une solution aqueuse saturée de métabisulfite de sodium. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'eau et séché. On obtient 2,2 g d'un produit de formule (I) où Y est -COCH<sub>3</sub>, X est du méthyle et Z est cyclopropyle.

Le spectre d'absorption électronique dans le méthanol présente les pics maxima à 500 et 320 nm.

EXEMPLE 11.-

8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamycine S dissouts dans 25 ml de tétrahydrofuranne, sont introduits goutte à goutte dans un mélange de 35 ml d'acide acétique, 1 g de zinc et 5 g de 4-phényl-butane-2-one, préalablement réchauffé à 60°C. Après 30 min. d'agitation à 60°C on filtre le zinc n'ayant pas réagi, on ajoute 1 g d'acide ascorbique et on dilue avec 250 ml de benzène. On lave à plusieurs reprises avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore le benzène.

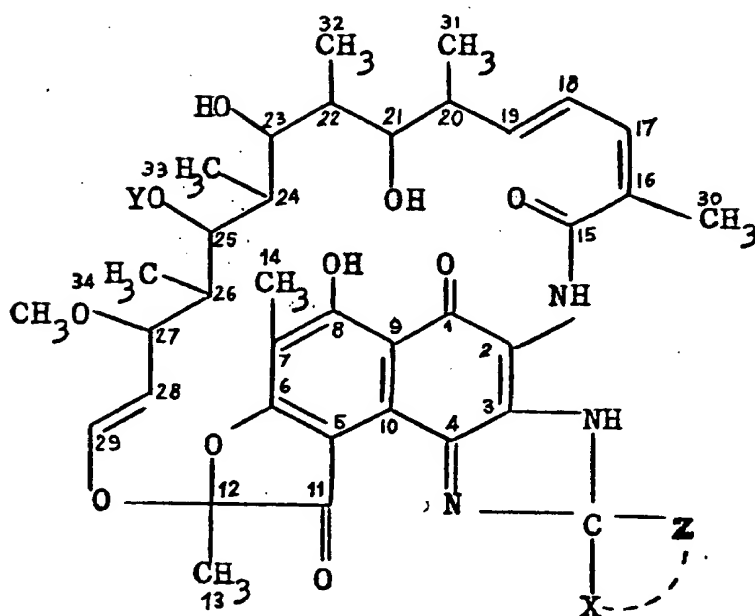
Le résidu obtenu est dissout dans un volume minime

d'alcool méthylique, la solution est traitée avec 5 ml d'eau contenant 1 g d'ascorbate de sodium et ensuite versée dans 1000 ml d'eau. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'eau et séché. On dissout encore une fois dans 40 ml de benzène, on ajoute 80 ml d'éther de pétrole; on filtre et on évapore la solution. Le résidu obtenu, d'un coloris violet est repris avec de l'eau et filtré. Après le séchage on obtient 2,8 g d'un produit de formule (I) où Y est  $-\text{COCH}_3$ , X est méthyle et Z est  $\beta$ -phénéthyle.

Le spectre d'absorption électronique en méthanol montre les pics maximes à 500 et 315 nm.

# REVENDICATIONS.

1.- Composés de rifamycine, caractérisés par la formule générale



(I)

dans laquelle

X représente un alcoyle ayant moins de 5 atomes de C,

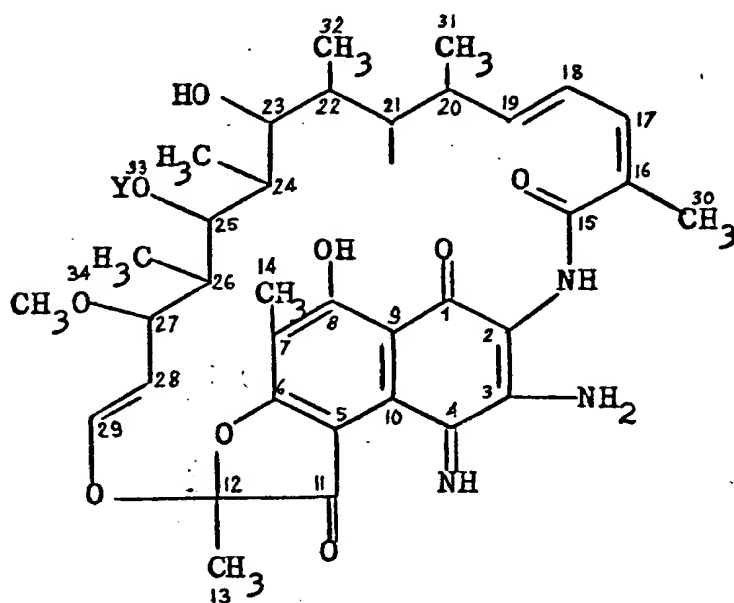
Y représente -H ou -COCH<sub>3</sub>

Z est choisi dans le groupe constitué par : les radicaux alcoyle ayant moins de 5 atomes de C, alcoxy-alcoyle ayant moins de 6 atomes de C, hydroxyalcoyle ayant moins de 4 atomes de C, carboxy-alcoyle ayant moins de 5 atomes de C, carbalcoxyalcoyle ayant moins de 6 atomes de C, halogènealcoyle ayant moins de 4 atomes de C, N,N-dialcoylaminoalcoyle, arylalcoyle ayant moins de 10 atomes de C, et cycloalcoyle, et

X et Z ensemble avec l'atome C, auquel ils sont unis, constituent un cycle choisi dans le groupe constitué par : les cycles ayant moins de 7 atomes de C, les cycles ayant moins de 7 atomes de C et substitués par au moins un radical choisi dans le groupe

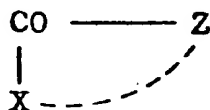
constitué par les radicaux alcoyle ayant moins de 4 atomes de C, les halogènes et les carbalcoxy, les hétérocycles ayant moins de 7 membres contenant un atome de N, les hétérocycles ayant moins de 7 membres contenant un atome de N et substitués par un radical choisi dans le groupe constitué par les radicaux alcoyle ayant moins de 4 atomes de C, arylalcoyle ayant moins de 9 atomes de C, carbalcoxy et acyle ayant moins de 5 atomes de C, ainsi que leurs 16, 17, 18, 19-tétrahydrodérivés et 16,17,18,19,28,29-hexahydrodérivés.

2.- Procédé pour l'obtention des composés de rifamycine de formule (I) suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composés de formule



(II)

dans laquelle Y représente -H ou -COCH<sub>3</sub>, ses 16,17,18,19-tétrahydrodérivés et 16,17,18,19,28,29-hexahydrodérivés, avec une cétone de formule



dans laquelle X et Z ont les significations énumérées à la revendication 1, X et Z ensemble avec CO forment un anneau choisi dans le groupe constitué par les cycles ayant moins de 7 atomes de C, les cycles ayant moins de 7 atomes de C et substitués par au moins un radical choisi dans le groupe constitué par les radicaux alcoyle ayant moins de 4 atomes de C, les halogènes et carbalcoxy, les hétérocycles ayant moins de 7 membres contenant un atome de N, les hétérocycles ayant moins de 7 membres contenant un atome de N et substitués par un radical choisi dans le groupe constitué par les alcoyles ayant moins de 4 atomes de C, arylalcoyle ayant moins de 9 atomes de C, carbalcoxy et acyle ayant moins de 5 atomes de C.

3.- Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que ladite réaction avec le cétone de formule (III) est effectuée en présence d'acide acétique et d'un réducteur choisi dans le groupe constitué par Zn et Fe.

Bruxelles, le 11 juin 1976.

P.Pon. de ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENTINO S.p.A.

OFFICE KIRKPATRICK - C.T. PLUCKER.

